

**Enzymhistochemische Untersuchungen
bei der sekundären Nervendegeneration**

Karin Kreutzberg

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548306_0095



AUS DER DEUTSCHEN FORSCHUNGSANSTALT FÜR PSYCHIATRIE
MAX-PLANCK-INSTITUT (MÜNCHEN)

Direktor: Prof. Dr. G. Peters

Enzymhistochemische Untersuchungen bei der sekundären Nervendegeneration

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karin Kreutzberg
aus Köln

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. G. PETERS

Dekan: Prof. Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.1964

Im Jahre 1850 berichtete WALLER vor der Royal Society in London erstmals über die Erscheinungen, die nach Durchtrennung eines Nerven auftreten. Die Ergebnisse seiner Versuche liessen ihn später die Vorgänge der Nervendegeneration und -regeneration in einem Gesetz zusammenfassen. Es besagt, dass nach Durchtrennung eines peripheren Nerven der nicht mehr mit der Nervenzelle verbundene distale Abschnitt degeneriert. Dagegen geht vom proximalen, noch mit der Nervenzelle in Zusammenhang stehende Teil die Regeneration des Nerven aus. Im Einzelnen konnte WALLER im peripheren Abschnitt des durchschnittenen Nervi hypoglossi und Nervi glossopharyngici vom Frosch folgende Beobachtungen machen. Nach einer Latenzzeit von 3 Tagen lässt sich eine Koagulation des Markes feststellen. Nach 4-5 Tagen ist das Mark in Zerfall begriffen. Grössere Partikel werden vom Neurilemm umschlossen. Vom 10. Tag an treten Granula auf, die als umgewandeltes Mark gedeutet werden.

Diese grundlegenden Beobachtungen wurden in der Folge durch zahlreiche Untersuchungen ergänzt und erweitert. Grössere Darstellungen, die entsprechend dem Fortschritt der Untersuchungsmethoden die neueren Ergebnisse jeweils zusammenfassen, verdanken wir u. a. BETHE (1903), MARINESCO (1909), JAKOB (1913), SPIELMEYER (1922), CAJAL (1928), KRÜCKE (1955), JAKOB (1957) und HAGER (1964).

Es war die Absicht der, dieser Arbeit zugrundeliegenden Experimente, die Kenntnisse der sekundären oder WALLERschen Degeneration durch einige Befunde zu ergänzen, die der Fortschritt der histochemischen Technik ermöglicht hat. Die Experimente schliessen sich an Untersuchungen über die Vorgänge im regenerierenden peripheren Nerven an (KREUTZBERG und WECHSLER, 1963). Die dort gewonnenen Erfahrungen liessen erwarten, dass die Untersuchung der oxydativen Fermente weiteren Aufschluss über die Dynamik des degenerativen Prozesses liefern würden. Während in früheren Jahren, entsprechend dem Stande der histochemischen Methodik, Veränderungen der Phosphatase (LASSEK und HARD, 1945, HOLLINGER, ROSSITER und UPMALIS, 1952) sowie der Cholinesterase (SNELL, 1957) untersucht wurden, fehlen, abgesehen von einer kurzen Kongress-Mitteilung (van HOUTEN und FRIEDE, 1964) Angaben über das Verhalten von Oxydoreduktasen bei der WASSERschen Degeneration ganz.

MATERIAL UND METHODE

Für unsere Versuche verwendeten wir Albinoratten, bei denen in Äthernarkose aus dem rechten Nervus ischiadicus ein ca. 1 cm langes Segment exziiert wurde. Durch eine Überdosis Äther wurden die Tiere nach folgenden Zeiten getötet: 3, 6, 24 Stunden, 2, 3, 5, 7, 10, 12 Tagen, 2, 3, 4, 6 und 12 Wochen. Untersucht wurden der distale, von der Nervenzelle getrennte Stumpf, sowie bei den kürzeren Überlebenszeiten, zu Vergleichszwecken, der proximale Stumpf.

Es wurde die Aktivität folgender Enzyme histochemisch dargestellt: NADH-Tetrazolium-Reduktase (NADH-R) und NADPH-Tetrazolium-Reduktase (NADPH-R), Milchsäuredehydrogenase (LDH), Äpfelsäuredehydrogenase (MDH) und Succinodehydrogenase (SDH). Beim Nachweis verfahren wir nach der von NACHLAS et al. (1957, 1958a, 1958b) angegebenen Technik. Als Tetrazolsalz diente NBT, vergleichsweise wurde auch TNBT und MTT nach SCARPELLI, HESS und PEARSE verwandt. - Die Inkubationszeit betrug einheitlich 20 Min., nur beim Nachweis der SDH wurde 40 Min. inkubiert. Kontrollen wurden sowohl ohne Substrate als auch mit Inhibitoren durchgeführt. Die Beurteilung der enzymhistochemischen Bilder wurde erleichtert durch den Vergleich mit Präparaten, die mit den herkömmlichen Methoden gefärbt waren (Hämalaun-Eosin, Markscheidenfärbung nach SPILEMEYER, Fettfärbung nach SUDAN, Silberimprägnation nach SZATMARI).

ERGEBNISSE

1. NORMALER NERVUS ISCHIADICUS

Die Verteilung oxydativer Enzyme im normalen Nervus ischiadicus der Ratte ist bereits früher ausführlich beschrieben worden (THOMAS und PEARSE, 1961), so dass wir hier die wesentlichen Befunde zusammenfassen können. - Im Längs- und Querschnitt zeigen die Axone regelmässig eine feinkörnige Ablagerung von Formazan als Manifestation der enzymhistochemischen Reaktion. Die Markscheiden sind frei von Enzymaktivität. Die SCHWANNschen Zellen zeigen Formazanpräzipitate in der Nähe des Zellkerns sowie auch in den feineren Ausläufern. Man hat mitunter den Eindruck, dass die Enzymaktivität der SCHWANNschen Scheide besonders in der Nähe der RANVIERSchen Schnürringe verstärkt ist. Die Zellkerne selbst sind frei von Enzymaktivität. Die stärkste Aktivität oxydativer Enzyme findet sich in den Gefässen und zwar sowohl in den Endothelzellen, als auch in den Zellen der Muscularis der kleineren Arterien. Auch in den Zellen des Peri- und Epineuriums findet sich eine Aktivität oxydativer Enzyme.

2. BEFUNDE AM DISTALEN STUMPF NACH DURCHSCHNEIDUNG DES ISCHIASNERVEN

Nach 3 Stunden erkennt man im Bereich des distalen Stumpfes eine leichte Auftreibung und Abrundung der durchschnittenen Axone und zugleich eine Verstärkung der Enzymaktivität. Die Aktivität in den Axonen weiter distalwärts entspricht der Norm. Dagegen erkennt man in einzelnen SCHWANNschen Zellen auch weiter peripherwärts, eine Verstärkung der enzymatischen Aktivität.

Nach 6 Stunden ist die Enzymaktivitätssteigerung im distalen Stumpf noch augenfälliger. Die Axone weisen jetzt noch stärkere Auftreibungen auf, die an Keulen und Torpedos erinnern und vermehrt fein- bis grobkörniges Formazan enthalten.

ten. Insbesondere in der Nähe der Stümpfe erscheinen einzelne SCHWANNsche Zellen mit sehr starker Enzymaktivität (Abbildung 1).

Nach 24 Stunden hat die Auftreibung der Axonenden im distalen Stumpf ihren Höhepunkt erreicht. Gleichzeitig damit finden wir in diesem Stadium auch die höchste Enzymaktivität in den keulen-, kugel- und hantelförmigen Auftreibungen. Die Aktivität ist in einzelnen Abschnitten der Axone so stark, dass sie als homogene Tingierung des Axoplasmas imponiert (Abbildung 2). Weiter peripherwärts haben die Axone erheblich an Enzymaktivität eingebüsst. Sowohl der Vergleich mit dem Normalpräparat als auch derjenige mit dem proximalen Stumpf zu diesem Zeitpunkt lässt dies klar erkennen. Die SCHWANNsche Scheide besitzt in der Nähe der SCHWANNschen Kerne und der RANVIERSchen Schnürringe die höchste Aktivität an oxydativen Enzymen. Im Vergleich mit dem normalen Nerven und dem proximalen Stumpf ist sie eindeutig gesteigert.

Nach 48 Stunden ist die Aktivität oxydativer Enzyme in den Axonen erheblich reduziert. In den zentralen Partien des Nerven geben die Fasern keine histochemische Reaktion mehr (Abbildung 4). Dagegen sind randwärts und in der Nähe der Durchschneidungsstelle noch zahlreiche Achsenzyylinder mit geringer Aktivität an NADH-R darstellbar. Bei stärkerer Vergrößerung kann man mitunter eine Auslöschung der Enzymaktivität des Axons im Bereich eines RANVIERSchen Knotens erkennen, während sie in den übrigen Teilen des Axons noch erhalten ist (Abbildung 3). In diesem Stadium weisen die SCHWANNschen Zellen eine erhebliche Steigerung aller untersuchten oxydativen Enzyme auf (Abbildung 4). Dabei lässt sich quantitativ vergleichend, folgendes Muster feststellen: am stärksten ist die Aktivität der NADH-R, deutlich schwächer sind LDH, NADPH-R und SDH nachweisbar, die geringste Aktivität zeigt die MDH. Dieses Muster entspricht auch angenähert den Aktivitäten im Axoplasma, wobei jedoch die NADPH-R vergleichsweise eine schwächere Reaktion aufweist.

Die Enzymaktivitätssteigerung im perinukleären Bereich der SCHWANNschen Zellen führt zu einem sehr charakteristischen, morphologisch-histochemischen Bild, bei dem in der Aufsicht der enzymfreie Kern in einem rechteckigen Zellleib liegt, von welchem in Faserrichtung je 4 zart tingierte Ausläufer abzweigen (Abbildung 5). Im Längsschnitt erscheinen die gleichen Zellen als langgestreckte, bipolare Einzelzellen mit hoher Enzymaktivität (Abbildung 6). Die paranodalen Plasmakompartimente weisen eine besonders deutliche Aktivität oxydativer Enzyme auf. Bemerkenswert ist in diesem Stadium auch die Reaktion der Gefässwandzellen. In unmittelbarer Nähe der Gefässe, teilweise diesen noch anliegend, finden sich kleinkernige Rundzellen mit kompaktem, sehr enzymreichen Zytoplasma, die man wohl als die erste mesenchymalen Markophagen ansprechen darf (Abbildung 5).

Nach 3 Tagen findet sich in einzelnen stumpfnahen Axonen noch eine Restaktivität. Im Bereich des degenerierenden Nervenstückes lässt sich eine zunehmende Vermehrung der SCHWANNschen Zellen mit gleichzeitiger Steigerung der Enzymaktivität feststellen. Sie bilden in der Verlaufsrichtung der Nervenfasern Bänder von 3-6 Einzelementen, deren feine Ausläufer eine deutliche Enzymaktivität aufweisen und die "Resorptionskammern" (CAJAL) begrenzen. Das Gefässbindegewebe scheint vermehrt, in adventitiellen und endothelialen Elementen erkennt man die höchste Enzymaktivität. Auch jetzt noch sieht man im Bereich ehemaliger RANVIERScher Schnürringe eine besondere Aktivität des Neurilemm.

Nach 5 Tagen ist die Aktivität in den Axonen vollkommen erloschen. Man erkennt die vorher schon angedeuteten, längeren Zellbänder mit langen Ausläufern und einer perinukleär, und in den Ausläufern lokalisierbaren, Enzymaktivität. In Stumpfnähe und am Rande des Nerven ist es von dem umgebenden epineuralen Bindegewebe her zu einer deutlichen Proliferation von Fibroblasten und Kapillarsprossen in den Rand des Stumpfs gekommen. Man erkennt insbesondere in den zahlreichen Makrophagen eine deutliche Aktivität von NADPH-R. Die im Nervenstumpf befindlichen Gefässe zeigen auch hier noch eine starke Aktivität an oxydativen Enzymen.

Nach 7 Tagen ist der degenerierende Nerv von Resorptionskammern-bildenden SCHWANNschen Zellen übersät. Im Gegensatz zu früheren Stadien erkennt man jedoch in sämtlichen Abräumzellen eine ziemlich gleichmässige Aktivität an oxydativen Enzymen. Es fehlen die herausstechenden Elemente der ersten 3 Tage, bei denen stärkere Unterschiede zwischen den einzelnen, im Stadium der Aktivierung sich befindenden SCHWANNschen Zellen zu erkennen waren. Vereinzelt sieht man jetzt auch deutlich sich abrundende Zellen, die in kleineren Tropfen und Körnchen Abbauprodukte der Myelinscheide phagozytieren. Auch im Bereich des Epineuriums und des Stumpfes erkennt man zahlreiche runde Elemente mit mässig starker Aktivität der NADH-R und besonders starke Aktivität der NADPH-R. Es dürfte sich hierbei um Makrophagen handeln (Abbildung 7).

Im 3-Wochen-Stadium besteht der sekundär degenerierende Anteil des peripheren Nerven nur noch aus, zu Myelophagen bzw. Bändern umgewandelten, SCHWANNschen Zellen (Abbildung 8). Diese zeigen eine ganz gleichmässige, feinkörnig verteilte Aktivität oxydativer Enzyme in ihrem Zytoplasma. Ihre Zellkerne sind frei von Enzymen. Sie beherbergen in ihrem Zytoplasma Vakuolen von, aus dem Myelin stammenden, lipoiden Abbauprodukten, die grösstenteils auch frei von Enzymaktivität sind. Vom Rande her erkennt man ein deutliches Einwachsen bindegewebiger Elemente, insbesondere Fibroblasten und Kapillarsprossen, die auch eine, den SCHWANNschen Zellen entsprechende Akti-

vität an NADPH-R und LDH zeigen. Demgegenüber ist die Aktivität an NADPH-R um ein Geringes stärker in den bindegewebigen, insbesondere makrophagen-ähnlichen Elementen.

Nach 4 Wochen ist der periphere Stumpf durch bindegewebige bzw. SCHWANNsche Zellen organisiert. In einem Netzwerk von zahlreichen kollagenen Fibrillen und faserbildenden Zellen finden sich einzelne Myelophagen, die als grosse, runde Zellen mit Lipoideinschlüssen imponieren; die Enzymaktivität in den Myelophagen und in den faserbildenden Elementen ist relativ einheitlich und von mittlerer Stärke. Die Randgebiete des Nervenstumpfes sind vollständig in kollagenes Bindegewebe überführt.

Im 6-Wochen-Stadium ist der degenerierende Nerv fast vollständig von bindegewebigen bzw. umgewandelten SCHWANNschen Zellen organisiert. Das Myelin ist abgeräumt. Man sieht lediglich noch einzelne restierende Myelophagen mit grossen Vakuolen, die in ihren Plasmasepten besonders eine Aktivität an NADPH-R erkennen lassen. Die Enzymaktivität in den faserführenden Zellen ist im gesamten Zytoplasma ziemlich gleichmässig verteilt, jedoch in ihrer Intensität gegenüber früheren Stadien deutlich abgeschwächt. Im Bereich des Stumpfes bilden bindegewebige Fasern ein dichtes Geflecht, das weiter peripherwärts noch eine Orientierung der Fasern im ursprünglichen Verlauf der Nervenausläufer erkennen lässt (Abbildung 9).

DISKUSSION

Die enzymhistochemischen Befunde, die nach der Durchschneidung eines Nerven in dem, von der Nervenzelle getrennten, distalen Anteil erhoben wurden, lassen zwei Vorgänge erkennen. Diese sind örtlich, formalgenetisch und funktionell völlig voneinander verschieden und sollen daher getrennt besprochen werden. Es sind dies einerseits die initialen Veränderungen in den Achsenzy lindern und andererseits die Veränderungen, die sich im Zuge der fortschreitenden WALLERschen Degeneration an den SCHWANNschen Zellen und an mesenchymalen Elementen ergeben.

Im Initialstadium der ersten 48 Stunden stehen die Veränderungen an den Axonen im Vordergrund. Hier kommt es im Stumpfbereich zu einer Abrundung und Auftreibung der Axonenden bei gleichzeitigem, ausserordentlichem Anstieg der Aktivität oxydativer Enzyme. Dieser entspricht in seiner Intensität in den ersten Stunden gleichartigen Veränderungen in den Axonenden des proximalen Stumpfes. Dort kommt es jedoch im Verlauf der folgenden Tage zu einer zunehmenden Vergrösserung der Axonenden mit weiterem Anstieg der Aktivität verschiedener Enzyme (FRIEDE, 1959, KREUTZBERG und WECHSLER, 1963). Im distalen Stumpf dagegen ist der Aktivitätsanstieg vorübergehend. Diese Beobachtung des Verhaltens mitochondrialer Enzyme in den Axonstümpfen deckt sich mit den elektronenoptischen Untersuchungen von WEBSTER (1963), der in den Axonen des distalen Stumpfes eine vorübergehende enorme Akkumulation von Mitochondrien fand. Bei der Durchschneidung von langen Bahnen des Rückenmarks konnte gleichfalls im Frühstadium der ersten 48 Stunden eine derartige Zunahme oxydativer Enzyme in den distalen Axonenden gefunden werden (KREUTZBERG, 1963b). Ausserdem konnte auch ein Anstieg von saurer Phosphatase und Ali-Esterase (GOULD und HOLT, 1961) und Acetylcholinesterase (ZELENA und LUBINSKA, 1962) in den Axonen des distalen Stumpfes nachgewiesen werden. Schliesslich fand CHRIST (1962) nach Koagulation des Hypophysenstiels auch in den Fasern des distalen Stumpfes eine Anhäufung neurosekretorischen Materials. Mit der Frage des Zustandekommens dieser Veränderungen haben sich verschiedene Autoren auseinandergesetzt. Nach allen bisher vorliegenden Ergebnissen darf angenommen werden, dass es sich hierbei um die Folge einer gerichteten axoplasmatischen Strömung handelt, die alle normalerweise in den betref-

fenden Nervenfasern vorhandenen Bestandteile, seien es Organellen, wie Mitochondrien oder Neurosekretgranula, oder zytoplasmatisch gelöste Enzyme, in den Stümpfen anschwemmt. LUBINSKA und Mitarbeiter (1963/64) haben in mehreren Untersuchungen Befunde gesammelt, die die Existenz eines bidirektionalen Axoplasmastromes nahelegen. Dadurch erföhre die These von Paul WEISS vom proximo-distal gerichteten Axoplasmastrom eine Erweiterung, die die Vorgänge am distalen Stumpf erklären könnte.

Gleichzeitig mit den Vorgängen der Enzymstauung im Axoplasma des distalen Stumpfes, die demnach als Ausdruck einer noch restierenden Funktionstüchtigkeit zu deuten wäre, beginnt der Prozess der sekundären Degeneration. Er zeigt enzymhistochemisch einen überraschend schnellen Anstieg oxydativer Enzyme in den SCHWANNschen Zellen, der über Wochen anhält. Schon nach 48 Stunden fällt dagegen die Enzymaktivität in den Axonen deutlich ab. Dabei konnte häufiger beobachtet werden, dass das Axoplasma in der Nähe des RANVIERSchen Knotens zuerst seine Aktivität einbüsst. Wenn man -wie früher diskutiert, insbesondere bei degenerativen Prozessen- die Aktivität oxydativer Enzyme als Indikator für die Vitalität der Zelle oder ihrer Teile ansieht (GULLOTTA und KREUTZBERG, 1963), so lässt sich folgern, dass als Erstes in den paranodalen Teilen eines Axons eine wesentliche Vitalreaktion erlischt und der Prozess der Degeneration hier am frühesten sichtbar wird. Dem weiteren Abfall der Aktivität der NADPH-R, LDH und SDH in den Axonen entspricht morphologisch das Bild der Axolyse (MARINESCO), wobei im Silberbild die typischen korkzieherförmigen Fragmente mit abnehmender Silberimprägnierbarkeit erkennbar werden. Spätestens nach dem 5. Tag besitzen die Achsenzylinder keine nachweisbare Aktivität an oxydativen Enzymen mehr.

Inzwischen hat sich die Dynamik des Geschehens ganz auf die Abbauprozesse und die damit betrauten Zellen verlegt. Wir erkannten zwar schon in den ersten Stunden in einzelnen SCHWANNschen Zellen eine Zunahme der NADH-R, doch ist die Maximalaktivität auch an LDH, SDH, MDH und NADPH-R am 2.-3. Tag erreicht. Damit sind enzymatisch die Voraussetzungen für einen gesteigerten oxydativen Metabolismus gelegt. Sie setzen die Zelle in den Stand, sowohl über den Zitronensäurezyklus, als auch durch aerobe Glykolyse zusätzlich Energie zu gewinnen. Die erheblich vermehrten Reduktasen erlauben den, bei der Oxydation auf NADP bzw. NAD übertragenen Wasserstoff abzuspalten und möglicherweise für synthetische Prozesse zur Verfügung zu stellen. Gleichzeitig stehen damit aber auch die für den Energiestoffwechsel wichtigen oxydierten Nucleotide zur Verfügung. Wir vermuten in der generellen Zunahme oxydativer Enzyme sehr unterschiedlicher Orte des Stoffwechsels ein allgemeines Prinzip der Umstellung des Zellstoffwechsels auf eine veränderte Aufgabe. Ein

ähnliches Verhalten lassen reaktive Astrozyten, verschiedene Formen progressiver Gliazellen sowie mesenchymale Abraumzellen oder auch spezialisierte histiozytäre Elemente wie Fremdkörperriesenzellen erkennen (GEDIGK und FISCHER, 1960, COLMANT, 1961, RUBINSTEIN, KLATZO und MIQUEL, 1962, KREUTZBERG und PETERS, 1962, FRIEDE, 1962, OSTERTAG und WÄTTENBERG, 1962). Ein akutes Ereignis überrascht diese Zellen in einem Stadium relativer Ruhe und zwingt sie, Form und Funktion zu ändern oder sich zu teilen. Für die SCHWANNsche Zelle treffen alle diese Forderungen beim Beginn der WALLERschen Degeneration zu. Die bereits nach Stunden einsetzende Steigerung der Aktivität oxydativer Enzyme lässt vermuten, dass die ebenso rasch ablaufenden Veränderungen im Axoplasma der primäre Anlass dazu sind. Veränderungen an der relativ stoffwechselträgen Markscheide scheinen erst später einzusetzen. Zum Zeitpunkt der Retraktion des Myelins mit Ballenbildung finden wir die SCHWANNschen Zellen bereits vermehrt vor. Nach starker Zunahme der oxydativen Enzyme in ihrem gesamten Zytoplasma bilden sie die ersten Resorptionskammern. Vorgänge der Vermehrung und der gestaltlichen Veränderung stehen zu diesem Zeitpunkt offensichtlich im Vordergrund des Geschehens. Der chemische Abbau des Myelins beginnt erst in der zweiten Woche. Die von uns untersuchten Enzyme haben zu diesem Zeitpunkt ihre maximale Aktivität längst erreicht und nehmen sogar im Laufe der nächsten Wochen allmählich wieder ab. Wir könnten die enzymatischen Veränderungen in den SCHWANNschen Zellen danach schlecht mit ihrer Tätigkeit als Myelophagen erklären. Vielmehr scheint der strukturelle Prozess der Umformung zu einer spezialisierten Abraumzelle, die ihre eigene spiralisierte Zellmembran phagozytieren wird, eine Zunahme oxydativer Enzyme zu erfordern. Inwieweit tatsächlich das gesamte enzymatische Potential des oxydativen Stoffwechsels benötigt oder ausgenutzt wird, lässt sich dabei nicht entscheiden.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Vorgang der sekundären WALLERSchen Degeneration wurde 3 Stunden bis 6 Wochen nach Durchschneidung des Nervus ischiadicus der Albinoratte enzym-histochemisch untersucht. Bei der Darstellung der Aktivität der NADPH-Tetra-zolium-Reduktase, NADH-Tetrazolium-Reduktase, Lactatdehydrogenase, Ma-latdehydrogenase und Succinodehydrogenase wurden folgende Resultate erzielt:

1. In den ersten 24 Stunden kommt es zu einem vorübergehenden, starken An-stieg der Oxydoreduktasen in den Axonenden des distalen Stumpfes. Dieses Phänomen wird als restierende Vitalreaktion, die Manifestation eines bi-direktionalen Axoplasmastromes sein könnte, angesehen.
2. Am 2.-3. Tag erlischt die Aktivität oxydativer Enzyme in den Axonen.
3. Einzelne SCHWANNsche Zellen zeigen schon nach 3, bzw. 6 Stunden eine Zunahme der NADH-R und der NADH-abhängigen Dehydrogenasen.
4. Unter Vermehrung, Volumenzunahme sowie struktureller Umformung neh-men die SCHWANNschen Zellen im Verlauf der ersten 5 Tage erheblich an enzymatischer Aktivität zu. Sie halten dann ein ziemlich gleichmäs-sig hohes Aktivitätsniveau, bis im Laufe der 3. Woche ein allmählicher Rückgang einzutreten scheint.
5. Die nicht sehr zahlreichen mesenchymalen Makrophagen zeichnen sich durch eine besonders deutliche Aktivität an NADPH-R aus.
6. Die Kausalgenese der enzymatischen Aktivierung der SCHWANNschen Zel-len wird diskutiert. Die primäre Ursache wird in dem akuten Ereignis der Axotomie und der nachfolgenden Axolyse gesehen. Die Verstärkung des energieliefernden Potentials der Zelle könnte die Voraussetzung für die strukturelle Umformung der SCHWANNschen Zellen zu Myelophagen sein. Der in der 2. Woche einsetzende intrazelluläre chemische Abbau des Mye-lins erfordert dagegen keinen weiteren Aktivitätsanstieg der hier untersuch-ten Enzyme.

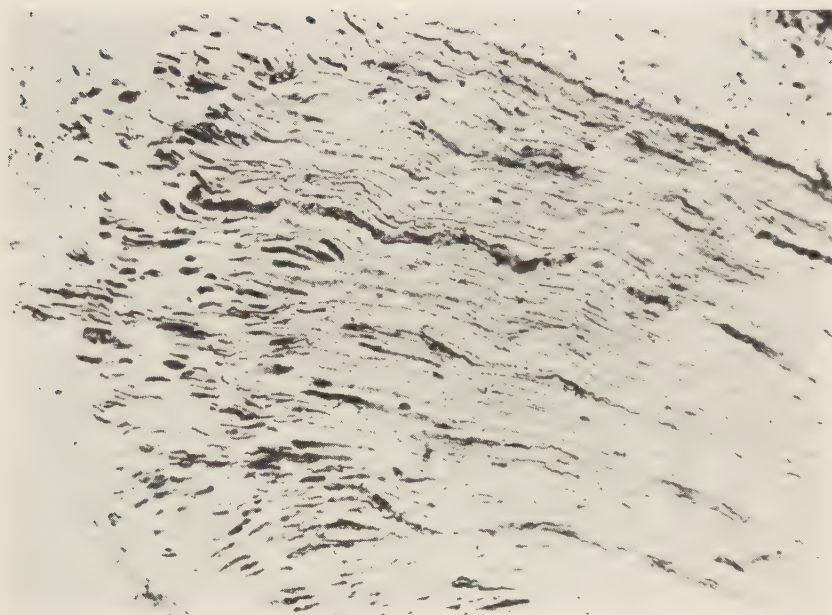


ABBILDUNG 1

Distaler Stumpf, 6 Std. nach Durchschneidung. Steigerung der NADH-R-Aktivität in den Axonenden. 90 x



ABBILDUNG 2

"Axontorpedo" und aktivierte SCHWANNsche Zellen. Darstellung der NADH-R im distalen Stumpf, 24 Std. nach Durchschneidung. 640 x

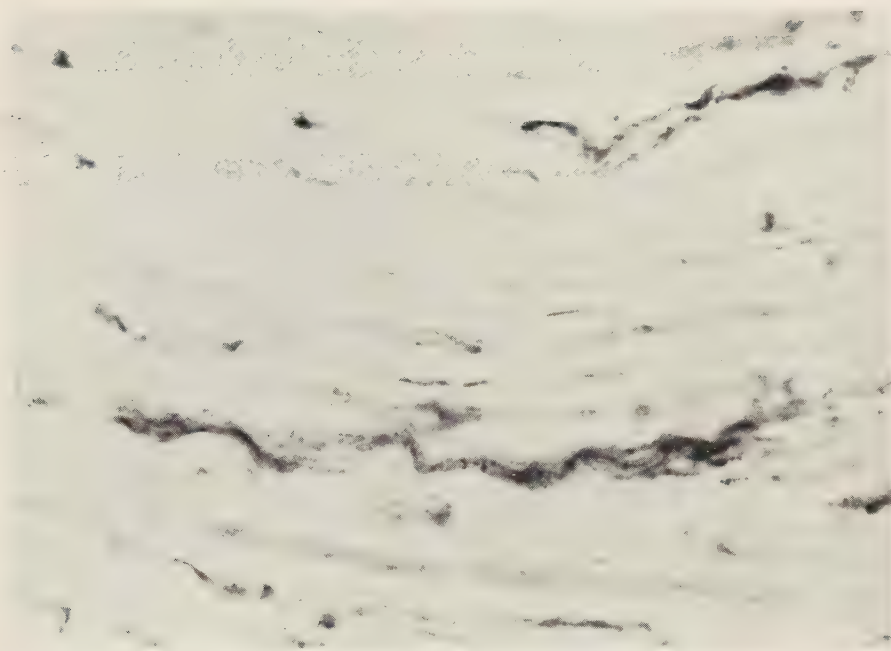


ABBILDUNG 3

Abfall der Enzymaktivität am 2. Tag in den Axonen. Im Bereich eines RANVIER-
schen Knotens ist die Reaktion bereits negativ. NADH-R. 640 x



ABBILDUNG 4

Übersicht. 48 Std. nach Durchschneidung ist die Enzymaktivität in den Axonen erloschen. Die SCHWANNschen Zellen zeigen eine hohe Aktivität an LDH.
160 x



ABBILDUNG 5

2-Tage-Stadium. SCHWANNsche Zellen mit hoher Aktivität an NADH-R-bilden "Resorptionskammern". Gefäß mit in Ablösung begriffener, aktivierter Mesenchymzelle. 640 x



ABBILDUNG 6

Längsgetroffene SCHWANNsche Zellen mit hoher Aktivität an Äpfelsäuredehydrogenase. Distaler Stumpf 48 Std. nach Durchschneidung. 510 x

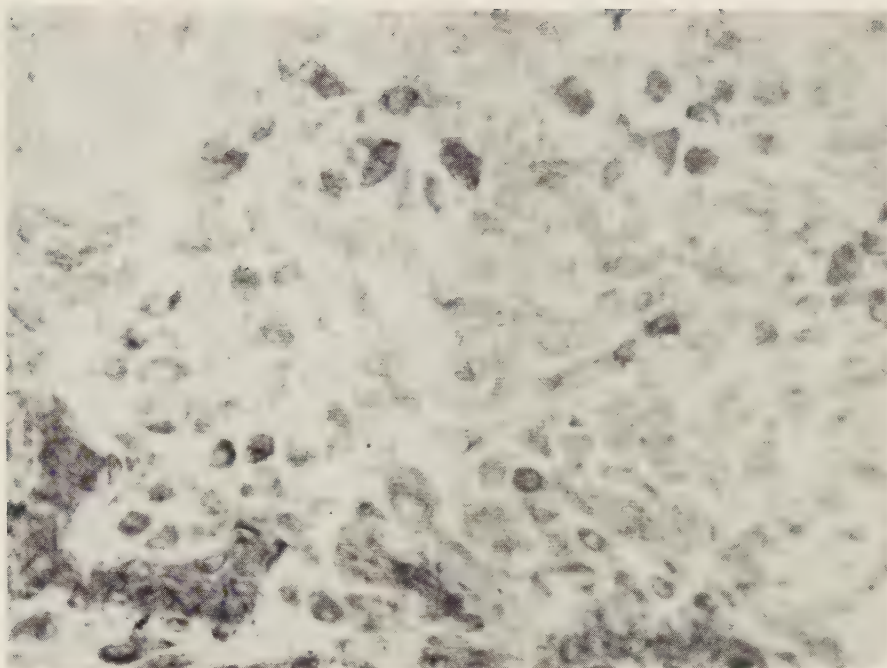


ABBILDUNG 7

Myelophagen und Makrophagen im distalen Stumpf, 7 Tage post operativum,
NADH-R. 510 x

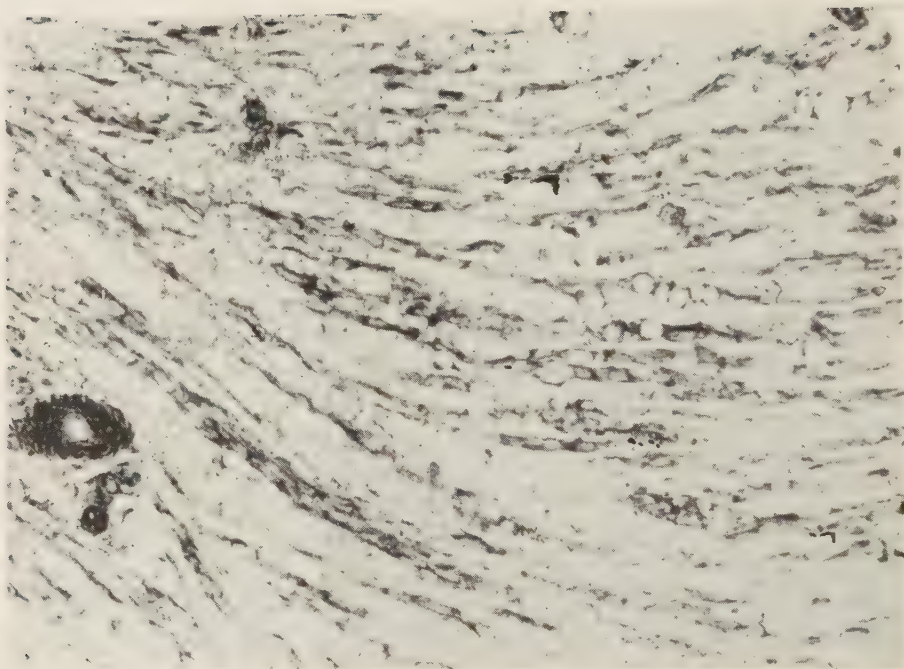


ABBILDUNG 8

Nach 3 Wochen durchziehen zahlreiche HANKEN-BÜNGNERsche Bänder den degenerierten Nerv. Die Zellen zeigen eine gleichmässige Aktivität von NADH-R. 250 x

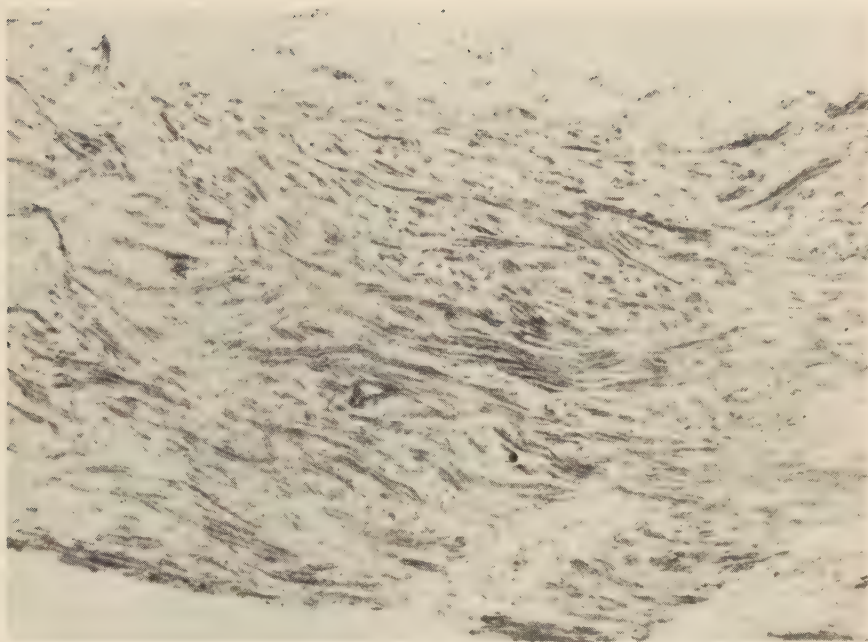


ABBILDUNG 9

Im bindegewebig organisierten distalen Stumpf besitzen Fibrozyten und Schwann'sche Zellen eine mäßige Aktivität an NADH-Reduktase. 70 x.

Für die Anregung zu dieser Arbeit und für die Übernahme des Referates bin ich Herrn Prof. Dr. G. Peters, Direktor der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie (Max-Planck-Institut) zu herzlichem Dank verpflichtet.

LITERATURVERZEICHNIS

- Bethe, A.: Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems.
Leipzig, Georg Thieme Verlag 1903.
- Cajal, R.S.y.: Degeneration and regeneration of the nervous system (1928).
Reprint Hafner Publ.Co. New York 1959.
- Colmant, H.J.: Enzymhistochemische Befunde an der elektiven Parenchymne-
krose des Rattenhirns.
IV. Internat. Kongr. Neuropath. München, 1961, Vol. I, 89-98,
Stuttgart, Thieme 1962.
- Christ, J.F.: The early changes in the hypophysical neurosecretory fibres
after coagulation.
Mem. Soc. Endocrin. 12, 125-147 (1962)
Academic Press, New York.
- Friede, R.L.: The cytochemistry of normal and reactive astrocytes.
J. Neuropath. a. Exper. Neurol. 21, 471-478 (1962).
- Friede, R.L.: Transport of oxidative enzymes in nerve fibres; a histochemi-
cal investigation of the regenerative cycle in neurons.
Exp. Neurol. 1, 441-466 (1959).
- Gedigk, P. und Fischer, R.:
Über die Anpassung der Enzymaktivität von Histiozyten an funk-
tionelle Leistungen.
Klinische Wochenschrift 38, 806-809 (1960).
- Gould, R.P. and Holt, S.J.:
Observations on acid phosphatase and esterases in the rat sciatic
nerve undergoing Wallerian degeneration.
Proc. Anat. Soc. Great Brit. Ireland Section II p.45 (1961).
- Gullotta, F. und Kreutzberg, G.:
Das Gliom des Opticus.
Acta Neuropath. (Berl.) 2, 413-424 (1963)

- Hager, H.: Die feinere Cytologie und Cytopathologie des Nervensystems.
Stuttgart: Fischer 1964.
- Hollinger, D.M., Rossiter, R.J., Upmalis, H.:
Chemical studies of peripheral nerve during Wallerian degeneration. Phosphatase.
Biochem.J. 52, 652-659 (1952).
- van Houten, W.H. and Friede, R.L.:
A histochemical study of Wallerian Degeneration.
J. Neuropath. Exper. Neurol. 23, 165-166 (1964).
- Jacob, H.: Sekundäre, retrograde und transsynaptische Degeneration.
In: Handbch. d. spez. path. Anat. u. Hist. Bd. XIII/1, 266-284 (1957).
- Jakob, A.: Über die feinere Histologie der sekundären Faserdegeneration in der weissen Substanz des Rückenmarks.
Histol. Arb. Grosshirnrinde 5, 1-181 (1913).
- Johnson, A.C., McNabb, A.R. and Rossiter, R.J.:
Chemical studies of peripheral nerves during Wallerian degeneration.
Lipids. Biochem.J. 45, 500-508 (1949).
- Kreutzberg, G.: Lokalisierter Oxydoreduktaseanstieg bei der Wallerschen Degeneration des peripheren Nerven.
Naturwissenschaften 50, 96 (1963a).
- Kreutzberg, G.: Enzymhistochemische Veränderungen in Axonen des Rückenmarkes nach Durchschneidung der langen Bahnen.
Dtsch. Zschr. Nervenheilk. 185, 308-318 (1963b).
- Kreutzberg, G. und Peters, G.:
Enzymhistochemische Beobachtungen beim experimentellen Hirntrauma der Ratte.
Livre jubilaire Docteur Ludo van Bogaert, Institut Bunge, 454-462, Brüssel 1962.
- Kreutzberg, G. und Wechsler, W.:
Histochemische Untersuchungen oxydativer Enzyme am regenerierenden Nervus ischiadicus der Ratte.
Acta neuropath. (Berl.) 2, 349-361 (1963).

- Krücke, W.: Erkrankungen des peripheren Nerven. In: Hdbch. der spez. path. Anat. u. Histol. Bd. XIII, Teil 5, 1-203 (1955).
- Lassek, A.M. and Hard, W.L.:
Acid phosphatase in growing axons and degenerating nerve tissue.
Science 102, 123 (1944).
- Lubinska, L., Niemierko, S., Oderfield, B., Szwarc, L. and Zelena, J.:
Bidirectional movement of axoplasm in peripheral nerve fibres.
Acta Biol. Exper. (Warschau) 23, 239-247 (1963).
- Lubinska, L., Niemierko, S., Oderfield-Nowak, B. and Szwarc, L.:
Behaviour of acetylcholinesterase in isolated nerve segments.
J. Neurochem. 11, 493-503 (1964).
- Marinesco, G.: La cellule nerveuse. Tome second. Paris,
O. Boin et fils 1909.
- Nachlas, M.M., Tsou, K.C., De Souza, E., Cheng, S.C. and Seligmann, A.M.:
Cytochemical demonstration of succinic dehydrogenase by the
use of a new p -nitro-phenyl substituted ditetrazoleum.
J. Histochem. Cytochem. 5, 420-436 (1952).
- Nachlas, M.M., Walker, D.G. and Seligmann, A.M.:
A histochemical method for the demonstration of diphosphopyridin nucleotide diaphorase.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 4, 29-38 (1958a).
- Nachlas, M.M., Walker, D.G. and Seligman, A.M.:
The histochemical localisation of triphosphopyridine nucleotide diaphorase.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 4, 467-474 (1958b).
- Osterberg, K.A. and Wattenberg, L.W.:
Oxidative histomistry of reactive astrocytes.
AMA. Arch. Neurol. 7, 211-218 (1962).
- Rubinstein, L.J., Klatzko, J. and Miquel, J.:
Histochemical observations on oxidative enzyme activity of glial cells in an local brain injury.
J. Neuropath. Exper. Neurol. 21, 116-136 (1962).
- Scarpell, D.G., Hess, R. and Pearse, A.G.E.:
The cytochemical localisation of oxidative enzymes. Diphosphopyridine nucleotide diaphorase and triphosphopyridine nucleotide diaphorase.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 4, 747-752 (1958).

- Snell, R.S.: Histochemical appearances of cholinesterase in the normal sciatic nerve and the changes which occur after nerve section. *Nature* 180, 378-379 (1957).
- Spielmeyer, W.: *Histopathologie des Nervensystems*. Berlin: Springer 1922.
- Thomas, E. and Pearse, A.G.E.: The fine localization of dehydrogenases in the nervous system. *Histochemie* 2, 266-282 (1961).
- Waller, A.: Experiments on the Section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog and observations of the alterations produced thereby in the structure of the primitive fibres. *Philosophic. Trans. Roy. Soc.* 1850, Teil 1, 423-429.
- de F. Webster, H.: Transient focal accumulation of axonal mitochondria during the early stages of Wallerian degeneration. *J. Cell. Biol.* 12, 361-383 (1962).
- de F. Webster, H.: A topographic study of Wallerian Degeneration utilizing phase and electron microscopy. *J. Neuropath. Exper. Neurol.* 21, 318 (1962).
- Zelena, J. and Lubinska, L.: Early changes of acetylcholinesterase activity near the lesion in crushed nerves. *Physiol. Bohemoslovenica* 11, 261-268 (1962).

LEBENS LAUF

Am 8. April 1937 wurde ich als Tochter des Notars Wilhelm Franken und seiner Frau Sofie geb. Melies in Köln geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Offermannsheide (Bergisches Land) trat ich 1948 in das neusprachliche Mädchengymnasium in Köln ein. Von 1954 an besuchte ich Internat und Gymnasium des Klosters St. Adelheid in Pützchen bei Bonn, wo ich 1957 das Abitur ablegte. Meine medizinischen Studien begann ich an der Freiburger Universität und bestand dort 1958 das Vorphysikum. Nach einem weiteren Semester in Innsbruck schloß ich 1960 die vorklinischen Studien mit dem Physikum in München ab. Während der klinischen Semester studierte ich an den Universitäten von Lausanne, Hamburg und München, wo ich 1964 auch die medizinische Staatsprüfung ablegte. - Im Anschluß hieran arbeitete ich in der Neuropathologischen Abteilung der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie (Max-Planck-Institut) in München und schloß die schon 1962 begonnenen Untersuchungen zum vorliegenden Dissertationsthema ab. - Am 25. August 1964 heiratete ich Dr. med. Georg Kreutzberg.

